

UNCÁRIA TOMENTOSA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR METOTREXATO EM CAMUNDONGOS

Nilvânia Galdino de Oliveira¹

Érika Alessandra Melo Costa²

RESUMO

Investigar o efeito da suplementação da *Uncaria tomentosa* no intestino delgado de camundongos com mucosite intestinal. O experimento durou 5 dias e utilizou 24 camundongos machos da linhagem Swiss, com idade média de 2 meses. Os animais foram mantidos em temperatura ambiente controlada de $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e fotoperíodo de 12 horas. Para a dieta foi utilizada a ração comercial padrão para roedores. Os animais foram divididos em GRUPO 1 (Controle com a oferta de ração comercial e água ad libitum; GRUPO 2 (Mucosite), submetido à indução da mucosite intestinal através do metotrexato nos 3 últimos dias consecutivos do experimento e no GRUPO 3 (*Uncaria tomentosa*) foi administrado por gavagem o extrato, contendo 0,536g da *Uncaria tomentosa*. O GRUPO 4 (*Uncaria tomentosa* + Mucosite) teve o mesmo procedimento do grupo anterior com acréscimo do medicamento metotrexato nos 3 últimos dias. Os animais foram sacrificados por deslocamento cervical e para análise histomorfométrica foram coletados 3 cm do duodeno para análise da morfologia do epitélio duodenal. Foi observado que o GRUPO 4 apresentou a maior perda de peso (1,5g) quando comparado com os demais grupos. Ao avaliar as vilosidades, observou-se que o grupo mucosite, teve o comprimento das vilosidades menor em relação aos demais grupos. O grupo *Uncaria tomentosa*, apresentou vilosidades intestinais e criptas com profundidades menores quando comparadas ao grupo controle. Comparando o *Uncaria tomentosa*, com os demais grupos, houve um aumento do tamanho da altura das vilosidades. Com relação a profundidade das criptas, observou-se que o grupo *Uncaria tomentosa* teve média menor em relação aos outros grupos e o grupo mucosite apresentou maior média na profundidade das criptas. A *U. tomentosa* promoveu

¹ Acadêmica do Curso de Pós Graduação em Nutrição Clínica do Centro Universitário do Rio Grande do Norte (UNI-RN). E-mail: nilvania_8@hotmail.com

² Professora Orientadora do Curso de Pós Graduação em Nutrição Clínica do Centro Universitário do Rio Grande do Norte (UNI-RN). E-mail: erikamelonutri@gmail.com

perda de peso e recuperação da mucosa intestinal dos animais com mucosite.

Palavras-chave: *Uncária tomentosa*. Mucosite. Metotrexato.

UNCÁRIA TOMENTOSA NO TRATAMENTO DA MUCOSITE INTESTINAL INDUZIDA POR METOTREXATO EM CAMUNDONGOS

ABSTRACT

To investigate the effect of supplementation of *Uncaria tomentosa* in the small intestine of mice with intestinal mucositis. The experiment lasted 5 days and used 24 male mice of the Swiss strain, with an average age of two months. The animals were kept in a controlled ambient temperature of $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and 12 hour photoperiod. For the diet was used standard commercial rodent. The animals were divided into group 1 (control with the offer of commercial feed and water at libitum; group 2 (mucositis), subjected to induction of intestinal mucositis by methotrexate in the past 3 consecutive days of the experiment and group 3 (*Uncaria tomentosa*) dfoi administered by gavage extract containing 0,536g of *Uncaria tomentosa*. GROUP 4 (*Uncaria tomentosa* + mucositis) had the same procedure of the previous group with the methotrexate drug addition in the last 3 days. the animals were sacrificed by cervical dislocation and analysis histomorphometric were collected 3 cm of the duodenum to analyze the morphology of duodenal epithelium. it was noted that group 4 had the highest weight loss (1.5g) when compared with the other group. in evaluating the villi, it was observed that the group mucositis, had the smallest length of villi in the other groups. the *Uncaria tomentosa* group had intestinal villi and crypts with shallower compared to the control group. Comparing the *Uncaria tomentosa*, with the other groups, there was an increase in the size of villus height. Regarding the depth of the crypts, it was observed that the *Uncaria tomentosa* group had lower average compared to other groups and mucositis group had higher average depth of the crypts. The *U. tomentosa* promoted weight loss and recovery of the intestinal mucosa of animals with mucositis.

Keywords: *Uncária tomentosa*. Mucositis. Methotrexate

1 INTRODUÇÃO

Inflamação é a reação a diferentes tipos de agressões, sejam elas, química, física ou biológica, aos tecidos como resposta inespecífica caracterizada por várias alterações que são necessárias para cura e reconstituição dos tecidos afetados (MONTEIRO, 2006). Na inflamação aguda, ocorrem diversas alterações vasculares, humorais, neurológicas e celulares, manifestando-se por dor, calor, rubor, edema e perda de função (SANTOS; CUNHA; CUNHA, 2000).

O processo inflamatório que ocorre no trato gastrointestinal, conhecido como mucosite, acomete lesões que ocorrem no aparelho digestivo e é um termo que descreve uma síndrome caracterizada por ulcerações e sintomas gastrointestinais e clínicos como vômitos, anorexia e, principalmente, diarreia. As manifestações orais e intestinais constituem um aspecto importante proveniente da toxicidade de agentes neoplásicos, afetando a habilidade de tolerar a quimioterapia e pode ser originada pelo uso de medicamentos como quimioterápicos (PINTO et al., 1997; LIMA, 2004; MARQUES, 2008).

O objetivo primário da quimioterapia é destruir as células neoplásicas. Entretanto, a maioria dos agentes quimioterápicos atuam de forma não específica, lesando tanto células malignas quanto normais, particularmente as células de rápido crescimento, como as gastrointestinais, capilares e as do sistema imunológico, gerando assim apoptose em células saudáveis que estejam em divisão celular ativa (ALMEIDA et al., 2005; PEREIRA et al., 2006). Existem alguns nutrientes específicos com capacidade de modular as respostas imunológicas e inflamatórias em animais e seres humanos. O fitoterápico, *Uncaria tomentosa* é exemplo de uma planta com propriedades medicinais (SOUZA; CIMERMAN, 2010; BARNI; SANTOS, 2011).

O metotrexato (MTX) é um quimioterápico antimetabólito análogo do ácido fólico e um dos fármacos mais utilizados no tratamento do câncer. Os efeitos imunossupressivos e tóxicos do metotrexato são devido à inibição do diidrofolato redutase, enzima envolvida no metabolismo do ácido fólico, o que evita a redução do diidrofolato a tetraidrofolato ativo. Os antimetabólitos, exercem seus principais efeitos durante a fase S (síntese de DNA) do ciclo celular. Dessa forma, interferem no crescimento das células de rápida proliferação em todo o organismo, entre elas, as células do revestimento do trato gastrintestinal (LIMA, 2004).

Segundo Souza e Cimerman (2010), inúmeros estudos foram publicados na

Europa e Estados Unidos, explorando a significativa ação antiinflamatória e o efeito imunoestimulante da unha de gato. O interesse dos laboratórios internacionais pelo produto resultou no registro de seus extratos, os quais foram amplamente comercializados para uso oral como um poderoso estimulante do sistema imunológico (C-MED-100® e Krallendom®)

Os efeitos antioxidantes e imunoestimulantes presentes na Unha de Gato estão provavelmente relacionados a grandes concentrações de flavonóides presentes o que pode melhorar no tratamento de doenças como câncer, artrite, gastrite, asma e doenças dermatológicas (VATTIMO; SILVA, 2011).

Corroborando com esses conhecimentos, este artigo tem como objetivo avaliar a ação antiinflamatória da *Uncaria tomentosa* e investigar a importância do seu efeito no intestino delgado de camundongos com mucosite intestinal, a fim de colaborar com os conhecimentos desse fitoterápico para justificar uma possível alternativa de tratamento para pacientes com mucosite intestinal.

2 MATERIAL E METODOS

2.1 ANIMAIS E DIETA

O referido ensaio experimental utilizou 24 camundongos machos da linhagem *Swiss*, provenientes do biotério do Centro Universitário do Rio Grande do Norte (UNI-RN). Os animais utilizados no estudo tinham idade média de 02 meses, sendo classificados como camundongos jovens, com peso médio aproximado de 42,4g no início do experimento. Durante os 5 dias de experimento, os animais foram mantidos em gaiolas apropriadas, com temperatura ambiente controlada de $25^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ e fotoperíodo de 12 horas. Para a dieta foi utilizada a ração comercial padrão para roedores da marca Purina (São Paulo, Brasil), com as seguintes características: umidade (máx.) 13%; proteína (min) 23%; extrato etéreo (min) 4,0; matéria fibrosa (máx.) 8%; matéria mineral (máx.) 10%; cálcio (máx.) 1,5%; fósforo (min) 0,8% e água ad libitum.

2.2 DESENHO DOS GRUPOS DE ESTUDO

Os camundongos foram divididos em 04 grupos (n=6/grupo) e submetidos

ao experimento (Figura 1).

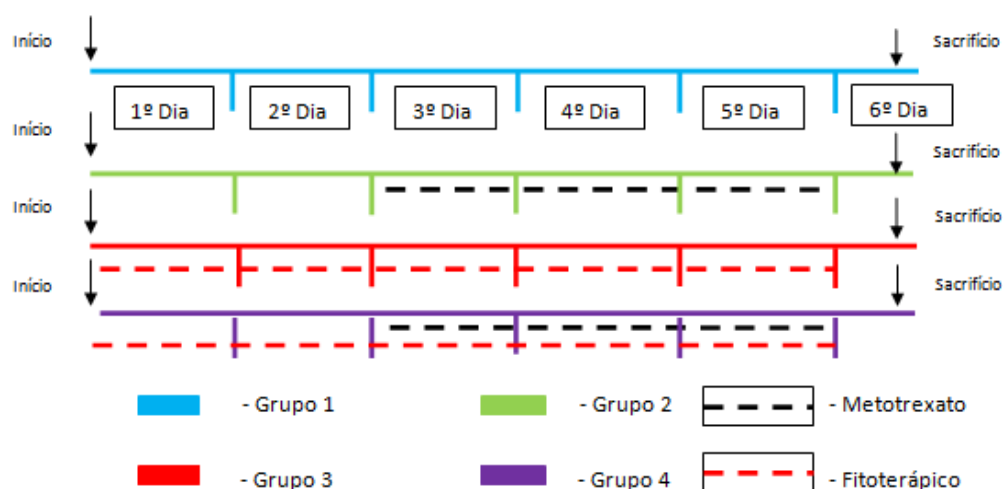
Grupo 1 - Grupo controle (SHAM): foi oferecido ração comercial e água *at libitum* durante os 5 dias de pesquisa e realizada, por gavagem, a administração de 0,4mL de água;

Grupo 2 - Grupo mucosite: foi oferecido ração comercial e água *at libitum* durante os 5 dias de pesquisa e realizada, por gavagem, a administração de 0,4mL de água. Este grupo foi submetido à indução da mucosite intestinal através do medicamento metotrexato (2,5mg/kg/dia) de acordo com o protocolo de mucosite nos 03 últimos dias consecutivos do experimento (XIAN, 2000; CARNEIRO-FILHO et al., 2004; DADHANIA et al., 2010).

Grupo 3 – Grupo *Uncaria tomentosa*: administrou-se por gavagem 0,536g do fitoterápico *Uncaria tomentosa* em 0,4 mL/dia durante os 5 dias de experimento. A ração comercial e a oferta de água foram *at libitum*.

Grupo 4 – Grupo *Uncaria tomentosa* mais Mucosite (uso do suplemento *Uncaria tomentosa* e do metotrexato): os animais deste grupo tiveram o mesmo procedimento do grupo anterior com acréscimo do medicamento metotrexato (2,5mg/kg) nos 3 últimos dias do experimento (de acordo com o protocolo de mucosite).

Figura 1 – Representação esquemática do estudo ilustrando os protocolos de tratamento dos diferentes grupos.



Fonte: Resultado da coleta de dados do estudo experimental, 2012.

Legenda: Grupo 1 é o grupo controle. Grupo 2 recebeu 2,5mg/kg de Metotrexato nos 03 últimos dias consecutivos do experimento por dose subcutânea e foi como controle positivo. O grupo 3 recebeu por gavagem 0,4 mL de *Uncaria tomentosa* nos 05 dias do estudo. Grupo 4 recebeu por gavagem 0,4 mL da *Uncaria tomentosa* nos 05 dias do estudo e 2,5mg/kg de Metotrexato nos 03 últimos dias consecutivos do experimento por dose subcutânea. Todos os animais foram sacrificados 24 horas

após o término da suplementação da *Uncaria tomentosa* e/ou do recebimento do metotrexato.

2.3 SUPLEMENTAÇÃO

Para a suplementação dos animais foi utilizado o fitoterápico *Uncaria tomentosa* formulado e cedido pela farmácia de manipulação Ao Pharmaceutico. A erva foi suplementada por gavagem numa quantidade de 0,4mL do extrato seco contendo 0,536g de *Uncaria tomentosa*, durante os 5 dias nos grupos em tratamento (grupo 3 e 4 – Figura 1).

2.4 EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL

A massa corporal dos animais foi aferida durante todos os dias do ensaio experimental. Estes tiveram a sua massa corporal pesada em balança digital de marca Toledo, modelo 9094C/4, Brasil.

2.5 PROTOCOLO DE INDUÇÃO DE MUCOSITE

O metotrexato do laboratório Libbs Farmacêutica® com concentração 50mg/2ml foi doado pela Liga Norte-Riograndense Contra o Câncer, Natal (RN), Brasil. Para a administração correta da dosagem do metotrexato nos animais foi retirado 0,1mL do fármaco e diluído em 5,9mL de água bidestilada e esterilizada. Os animais do grupo 2 e 4 receberam 2,5mL/kg subcutânea (sc) de metotrexato (já diluído)/dia, durante os 03 últimos dias consecutivos do experimento para a indução da mucosite intestinal de acordo com o descrito na literatura (XIAN, 2000; CARNEIRO-FILHO et al., 2004; DADHANIA et al., 2010).

2.6 SACRIFÍCIO DOS ANIMAIS

Os animais foram sacrificados 24h após a última suplementação com *Uncaria tomentosa* e/ou uso do metotrexato por deslocamento cervical. Os animais foram anestesiados previamente com quetamina (130mg/Kg) e xilazina (0,3mg/Kg). Após o deslocamento cervical, foram submetidos à laparotomia para retirada do fígado e do intestino delgado. Ambos foram conservados em formol a 10% para

cortes histológicos.

2.7 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

Para a análise histomorfométrica foram coletados 3 cm do duodeno para análise da morfologia do epitélio duodenal, os mesmos foram fixados em formol a 10%. Os fragmentos foram retirados do formol e colocados em álcool 70% e posteriormente parafinizados. As lâminas foram preparadas com o material intestinal no Departamento de Morfologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte. A seguir, foram realizados cortes histológicos de 5µm de espessura e foram fixados a lâminas de vidro e pré-coradas com hematoxilina e eosina. As lâminas foram codificadas e enumeradas de acordo com os grupos em tratamento. As leituras de todas as lâminas foram realizadas em microscópio óptico com objetiva milimétrica da marca Olympus, no Departamento de Morfologia/UFRN.

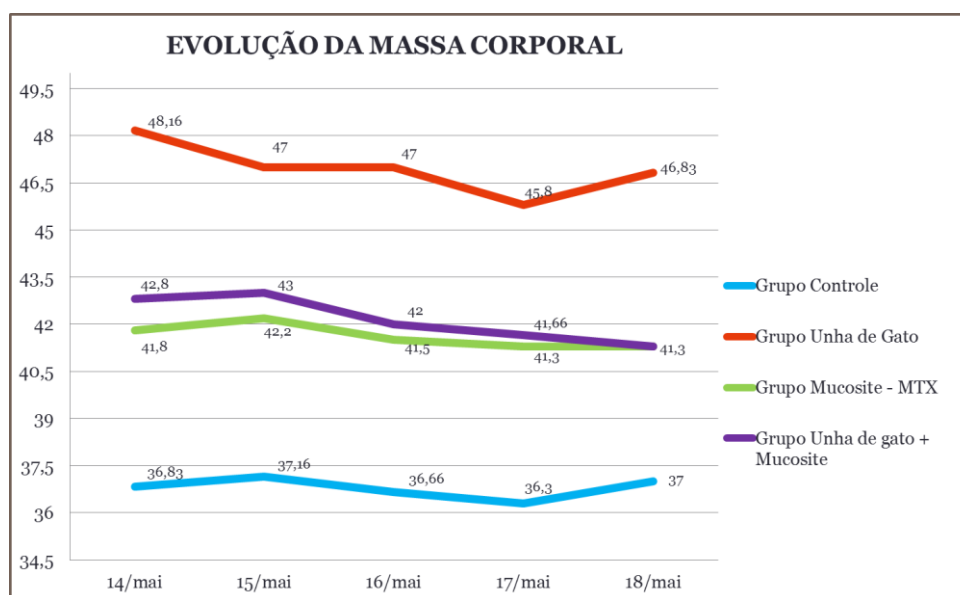
Para a padronização da leitura das lâminas, 10 vilosidades e 10 criptas adjacentes às vilosidades foram visualizadas para a sua quantificação em comprimento e profundidade respectivamente, através de uma ocular milimetrada com aproximação de 10x. A medida das vilosidades foi verificada considerando desde o ponto de encontro entre duas vilosidades até a região apical da vilosidade mensurada (altura do vilos), e as criptas intestinais foram definidas como o ponto de encontro entre dois vilos medidos até o início da camada submucosa (BELARMINO FILHO, 2010). Uma média dos vilos e criptas foram calculadas posteriormente através do software Excel versão 2007.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DA MASSA CORPORAL

Analisando o efeito da *Uncaria tomentosa* sobre a evolução da massa corporal dos diferentes grupos de camundongos, observou-se que o Grupo 4 obteve uma maior perda de peso (1,5g) quando comparado com os demais grupos. O grupo 3 teve uma perda de peso menor (1,33g) quando comparado ao grupo 2 e 1. A perda de peso do grupo 2 foi de apenas 0,5g. Apenas o grupo 1 teve ganho de peso (0,17g) (Figura 2).

Figura 2 – Distribuição da massa corporal dos Grupos experimentais.



Fonte: Resultado da coleta de dados do estudo experimental, 2012.

O grupo *Uncaria tomentosa* com indução da mucosite apresentou perda de peso maior do que os demais grupos. Sugere-se a essa observação que é possível uma interação negativa do fitoterápico com o fármaco indicando a possibilidade de propriedades não somente anti-inflamatórias, mas também propriedades que estimulam à perda de peso. O grupo suplementado com *Uncaria tomentosa* também reduziu a massa corporal em relação ao grupo controle. Vattimo e Silva (2010) constataram em seu estudo que dentre os grupos estudados, entre eles o grupo suplementado com *Uncaria tomentosa*, não obtiveram variações significantes de peso. No estudo de Augusto (2010), foram utilizados 40 *hamsters* divididos em grupos de 10 camundongos, cada grupo recebeu a suplementação por gavagem da *Uncaria tomentosa* que possuía uma concentração de alcalóide de 1%. Todos os grupos perderam peso. Foi a partir do 2º dia de experimento quando houve a segunda dose de *Uncaria tomentosa* que os animais dos grupos experimentais começaram a perder peso. Esses estudos corroboram com o estudo atual.

O grupo mucosite teve diminuição de peso, o que demonstra uma possível interação do fármaco com dano intestinal e conseqüentemente uma menor absorção de nutrientes. No estudo de Lima (2004), os ratos submetidos à mucosite intestinal induzida por metotrexato foi capaz de causar perda significativa de massa corpórea a partir do 1º dia, mantendo esse perfil por todo o período experimental. Alves (2005) observou em seu estudo que os animais tratados com metotrexato não

apresentaram variação significativa na alteração do peso corpóreo durante o tratamento experimental.

3.2 ANÁLISE HISTOMORFOMÉTRICA

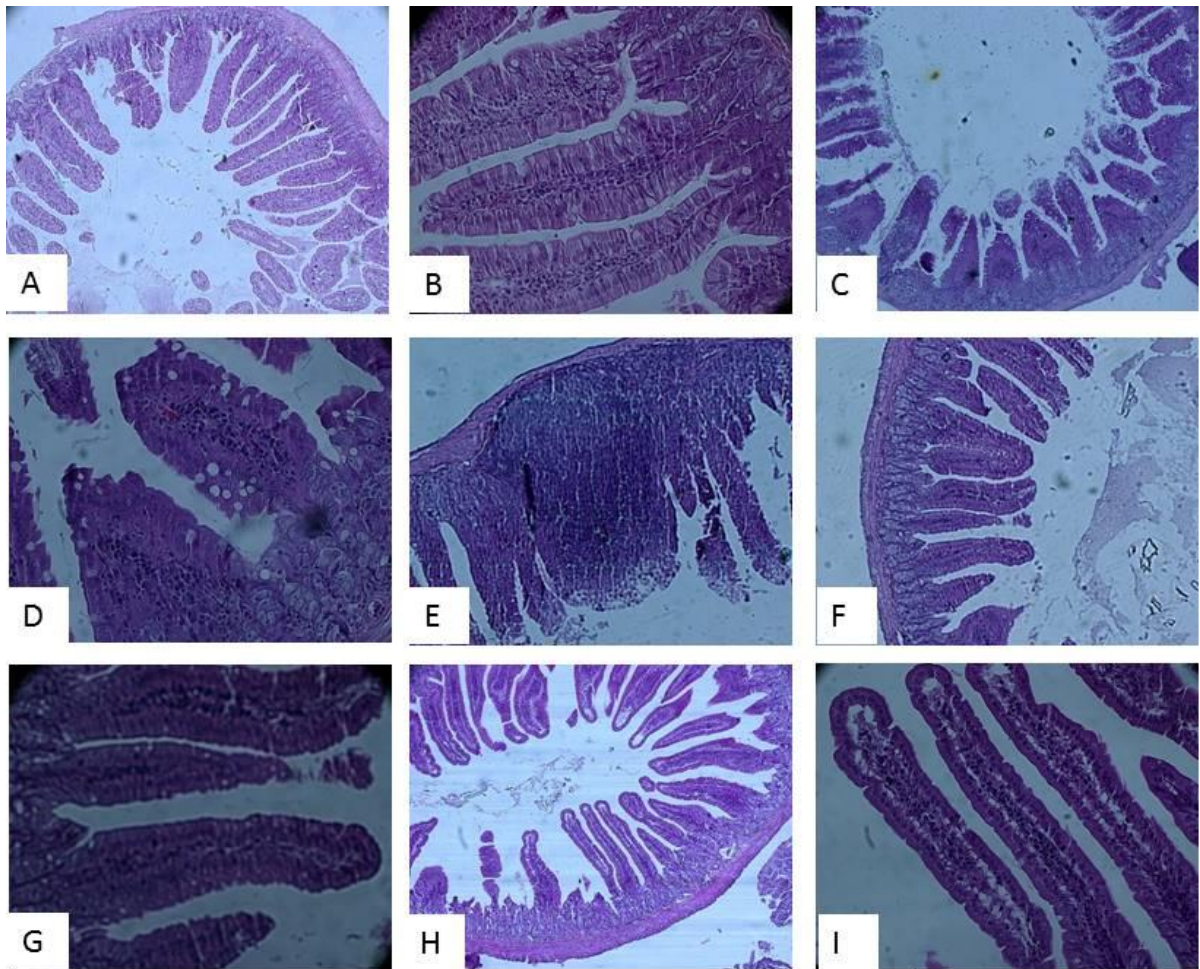
O grupo controle apresentou a mucosa intestinal do duodeno íntegra, não havendo evidências de agressão inflamatória do epitélio das vilosidades e das criptas (Figura 3 – A e B)

Observou-se que o grupo mucosite, que recebeu a indução da mucosite intestinal através do medicamento metotrexato (2,5 mg/kg/dia) nos 3 últimos dias do experimento, teve o comprimento das vilosidades menor em relação ao grupo controle e aos demais grupos (Figura 3 – C e D). Foi observado um aumento da proliferação do tecido linfóide (Figura 3 – E), demonstrando o processo inflamatório que o fármaco desencadeou no tecido. A mucosite é um dos efeitos colaterais que pode prejudicar severamente a função intestinal e usualmente surge por volta de 3 a 5 dias após a terapia com o metotrexato. Essa alteração, quando ocorre, é um sinal de toxicidade, o que obriga a descontinuidade do tratamento quimioterápico. A dose, o esquema terapêutico e a via de administração da droga, serão responsáveis por determinar a ocorrência ou não desses efeitos adversos (LIMA, 2004). No estudo de Carneiro-filho et al (2004) a mucosite intestinal induzida por antineoplásicos, demonstrou que o tratamento com metotrexato em ratos induziu uma importante atrofia de vilos com aumento das criptas, no duodeno, jejuno e íleo destes animais. Lima (2004) administrou diferentes doses subcutâneas de metotrexato (1,5, 2,5 e 3,5 mg/kg), durante três dias consecutivos, em ratos, e observou lesões significativas nas mucosas intestinais quando comparadas aos animais normais, considerados como controle. A dose de 2,5 mg/kg produziu uma mucosite intestinal neste estudo com importante redução da taxa de mortalidade em relação à maior dose.

Os animais do grupo *Uncaria tomentosa*, apresentaram vilosidades intestinais menores e criptas com profundidades menores quando comparadas ao grupo controle porém não foram observadas evidências de agressões assim como também não foi observado no grupo controle (Figura 3 – F e G).

Ao observar o grupo *Uncaria tomentosa* com indução de mucosite, percebeu-se que em relação ao grupo controle e aos demais grupos, houve um aumento do tamanho da altura das vilosidades (Figura 3 – H e I).

Figura 3 – Secções histológicas com coloração de hematoxilina e eosina das vilosidades e criptas do segmento duodeno, do intestino delgado de camundongos.



Fonte: Resultado da coleta de dados do estudo experimental, 2012.

Legenda: **A e B**, Grupo Controle com aproximação de (x10 e x40) respectivamente em microscópio óptico. **C e D**, Grupo Mucosite com aproximação de (x10 e x40) respectivamente em microscópio óptico. **E**, Placa de linfócitos reagindo em defesa à agressão medicamentosa com aproximação (x10). **F e G**, Grupo *Uncaria tomentosa* com aproximação de (x10 e x40) respectivamente em microscópio óptico. **H e I**, Grupo Mucosite suplementado com *Uncaria tomentosa* com aproximação de (x10 e x40) respectivamente em microscópio óptico.

A avaliação média da altura das vilosidades do duodeno para o grupo Controle foi de 396 μ m, para o grupo *Uncária tomentosa* 373 μ m, para o grupo Mucosite 331 μ m e para o grupo *Uncária tomentosa* com indução de mucosite, foi de 436 μ m.

O desenvolvimento da mucosa intestinal é decorrente de eventos citológicos primários e associados: renovação celular (proliferação e diferenciação), resultante das divisões mitóticas sofridas por células totipotentes localizadas na cripta e ao longo das vilosidades e a perda de células por descamação, que ocorre naturalmente no ápice dos vilos. O equilíbrio entre esses dois processos é

determinado por uma taxa de renovação constante e, portanto, a capacidade digestiva e de absorção intestinal. Distúrbios nessa mucosa, causados por patógenos, substâncias químicas e radiação, podem alterar a permeabilidade desta, facilitando a invasão de patógenos e outras substâncias nocivas, modificando o metabolismo, a capacidade de digestão e absorção de nutrientes e causando ainda inflamações crônicas na mucosa intestinal (PELICANO, 2003).

Ao analisar a profundidade das criptas do duodeno dos grupos em estudo pode-se observar que o grupo suplementado com a *Uncaria tomentosa* teve uma média menor quando comparado com os demais grupos (92 μm). Observou-se também que o grupo mucosite apresentou maior média em relação às criptas dos outros grupos (144 μm). Este resultado indica que um forte processo de hiperplasia com o objetivo de garantir a taxa de renovação das células, a fim de compensar as perdas de células na região apical das vilosidades devido ao dano causado pelo medicamento (ROSA et al, 2010). Observou-se que a *Uncaria tomentosa* suplementada no grupo que recebeu a administração do MTX, foi capaz de reduzir esse processo de renovação celular e conseqüentemente diminuir a profundidade das criptas.

4 CONCLUSÃO

Os animais do grupo controle foram os únicos que apresentaram ganho de massa corporal.

O metotrexato foi capaz de gerar agressão nas vilosidades e nas criptas intestinais do duodeno promovendo desestruturação da arquitetura normal da mucosa da parede intestinal.

A suplementação com a *Uncaria tomentosa* teve eficácia na recuperação da integridade da mucosa intestinal dos animais com mucosite, promovendo inclusive o aumento das vilosidades do segmento duodeno e diminuição na profundidade das criptas.

Os animais do grupo *Uncaria tomentosa* com indução de mucosite e do grupo *Uncaria tomentosa* tiveram diminuição na massa corporal e isso sugere que a interação, *Uncaria tomentosa* com o metotrexato e o próprio fitoterápico por si só, apresentem propriedades não somente anti-inflamatórias, mas também propriedades que estimulam à perda de peso.

REFERENCIAS

- ALMEIDA de, V. L. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Revista Química Nova**, Minas Gerais, v. 28, n. 1, p. 118-129, 2005.
- ALVES, A. P. N. N. **Efeito do metotrexato e do bisfosfonato alendronato em modelo do carcinossarcoma 256 de Walker na mandíbula de ratos**. 2005. 102 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Departamento de fisiologia e farmacologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2005.
- AUGUSTO, C. M. et al. Avaliação do Extrato de *Uncaria tomentosa* na reênção de Mucosite Oral Induzida: Estudo Experimental em Animais. **Revista de Odontológica do Brasil Central**, São Paulo, n. 18, p. 57-61, 2010.
- BARNI, G. C.; SANTOS, Z. de A. Imunonutrição em pacientes com sepse?. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 21, n. 3, p. 143-151, 2011.
- BELARMINO FILHO, J. N. **Modulação da resposta inflamatória com dexametasona reverte a dismotilidade gastrointestinal associada à mucosite intestinal induzida por irinotecano em camundongos**. 2010. 90f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.
- CARNEIRO-FILHO, B. A. et al. Intestinal Barrier Function and Secretion in Methotrexate – Induced Rat Intestinal mucositis. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 49, n. 1 p. 65-72, 2004.
- DADHANIA, V. P. et al. Intervention of-lipoic acid ameliorates methotrexate-induced oxidative stress and genotoxicity: A study in rat intestine. **Chemico-Biological Interactions**, n.183, p. 85-97, 2010.
- LIMA, V. **Evidencias da Participação de TNF- α e COX-2 nas Mucosites Oral e Intestinal Induzidas Por 5-Fluoracil e Metotrexato em Animais**. 2004. 212 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2004.
- MARQUES, O. C. P. **Desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas orais de *Uncaria tomentosa* com atividade antioxidante**. 2008. 210 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Faculdade de Farmácia. Universidade de Coimbra, Coimbra. 2008.
- MONTEIRO, M. C. S. A. **Restabelecimento da barreira morfo-funcional intestinal através da suplementação com glutamina, alanil-glutamina, e peptídeos em camundongo com mucosite intestinal induzida por 5-fluorouracil**. 2006. 107f. Dissertação (Mestrado em farmacologia) – Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2006.
- PELICANO, E. R. L. et al. Morfometria e Ultra-Estrutura da Mucosa Intestinal de Frangos de Corte alimentados com Dietas contendo diferentes Probióticos. **Revista**

portuguesa de Ciências veterinárias, São Paulo, n. 98, p. 125-134, 2003.

PEREIRA, R. de C. A. et al. Germinação, Avaliação do Ácido Giberélico e Posição do Explante no Alongamento In Vitro de *Uncária Guianenses* (Aublet) Gmelin Rubiaceae (Unha de Gato). **Ciência e agrotecnologia**, Lavras-MG, v. 30, n. 4, p. 637-642, 2006.

PINTO, L. P. et al. **Patologia Básica: sinopse**. Natal: EdUFRN, 1997.

ROSA, D. D. et al. Flaxseed, olive and fish oil influence plasmatic lipids, lymphocyte migration and morphometry of the intestinal of Wistar rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, n. 3, v. 25, 2010.

SANTOS, V. M.; CUNHA, S. F. C.; CUNHA, D. F. Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. **Revista da Associação Médica Brasileira**, n. 46, p. 232-236, 2000.

SOUZA, A. L.; CIMERMAN, S. *Uncaria tomentosa* (Cat's claw): uma potencial estratégia terapêutica para herpes labial. **Revista Panamericana de Infectologia**, São Paulo, v. 12, p. 51-57, 2010.

VATTIMO, M. de F. F., SILVA, N. O. *Uncaria tomentosa* e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo- USP. IN: estratégia terapêutica para herpes labial. **Revista Panamericana de Infectologia**, São Paulo, v. 12, p. 51-57, 2010.

XIAN, C. J. Increased expression of HGF and c-met in rat small intestine during recovery from methotrexate-induced mucositis. **British Journal of Cancer**, v. 82, n. 4, p. 945–952, 2000.